ZUR KENNTNIS

DER

ADDISON'SCHEN KRANKHEIT

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM

VON

Dr. **ERNST ZIEGLER**

O. Ö. PROFESSOR DER ALLGEM. PATHOLOGIE UND DER PATHOLOG. ANATOMIE

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT IN TÜBINGEN

VORGELEGT

VON

HEINRICH BURKHARD ABEGG

APPROB. ARZT AUS TÜBINGEN

TÜBINGEN 1889

DRUCK VON HEINRICH LAUPP JR.

R52707

Meinen hochverehrten Lehrern, Herrn *Prof. Dr. E. Ziegler,* für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei derselben, Herrn *Prof. Dr. C. Nauwerck,* für die liebenswürdige Hilfe, Herrn *Prof. Dr. C. v. Liebermeister,* für die gütige Ueberlassung des klinischen Materials, spreche ich meinen tiefgefühltesten Dank aus.

Digitized by the Internet Archive
in 2015

https://archive.org/details/b21997408

Einleitung.

Nach dem Erscheinen von *Addison*'s Abhandlung über die nach ihm benannte Krankheit (1855) schwankten die Ansichten vom Wesen derselben hin und her, bis endlich 1869 *Averbeck* in seiner bekannten Arbeit auf Grund wohl aller bis dorthin beschriebenen Fälle zu der vorliegenden Frage Stellung nahm, indem er sich folgendermassen aussprach:

»Die *Addison*'sche Krankheit ist eine konstitutionelle Erkrankung, welche sich konstant als chronische Entzündung in den Nebennieren lokalisirt, ihrem Wesen nach aber in einer spezifischen, stets tötlich verlaufenden Anämie besteht, die durch abnorme Pigmentbildung in den Zellen des Rete Malpighi — und der Epithelien der Mundschleimhaut — charakterisirt ist.«

Er stellt ferner die Hypothese auf, dass durch einen spezifischen, in den Körper aufgenommenen Stoff zunächst eine solche Veränderung in der Blutmasse entstünde, welche sich in der *Addison*'schen Anämie zu erkennen gäbe.

Die Nebennierenerkrankung fasst er so auf, dass wie bei Malaria die Milz, bei Syphilis die Lymphdrüsen vorzugsweise der Sitz des Infektionsstoffs seien, so auch hier der angenommene Infektionsstoff die — spezifische — chronische Entzündung in den Nebennieren hervorrufe. Die letztere und der akute Beginn seien der erste Ausdruck der Infektion; weiterhin träte die langsam sich entwickelnde Hautverfärbung ein, welche in Verbindung mit

den schweren Allgemeinerscheinungen das vollständige Krankheitsbild des Morbus Addisonii darstellen würde.

Die Nebennierenerkrankung zum Ausgangspunkt aller Erscheinungen zu machen, erlauben ihm nicht

a) die Resultate seiner Zusammenstellung. Er sagt dort Seite 111:

2) Nur bei entzündlichen Zuständen in den Nebennieren tritt Morbus Addisonii auf.

3) Nicht in allen Fällen chronischer Nebennierenentzündung wurde das klinische Bild der *Addison*'schen Krankheit beobachtet.

b) Die Experimente der Physiologen *Gratiolet, Philipeaux, Harley,* sowie die Befunde einiger Pathologen (*Martini, Fletscher* u. A.), welche auf ein gänzliches Fehlen der Nebennieren oder eine andere Erkrankung sogar mit vollständiger Zerstörung der Nebennieren keine *Addison*'sche Krankheit entstehen sahen.

Die Ursache der Hautverfärbung ist nach ihm die *Addison*'sche Anämie, beide gehen aus einer allgemeinen Ernährungsstörung hervor.

Dem Sympathicus und den grossen sympathischen Nervenzentren schreibt er eine sehr geringe Rolle im *Addison*'schen Krankheitsbilde zu; er rechnet nämlich Seite 31 etwaige Veränderungen am Sympathicus und den grossen sympathischen Nervenzentren ausdrücklich zu den unwesentlichen Sektionsergebnissen und sagt am Schlusse unter »Pathogenetische Hypothesen«: »dass übrigens im Morbus Addisonii auch der Sympathicus in Mitleidenschaft gezogen werden könne, soll nicht bestritten werden; aber wahrscheinlich ist dies in ähnlicher Weise der Fall, wie bei anderen allgemeinen Ernährungsstörungen.«

An die Stelle der von *Averbeck* gestellten Hypothese ist bisher keine getreten, welche in befriedigenderer Weise uns über das Wesen der *Addison*'schen Krankheit aufklären würde, vielmehr hat durch den Nachweis [1]) eines spezifischen Infektionsstoffs,

1) Ausser in dem hier berichteten Fall bei *Guttmann*, Deutsche medic. Wochenschrift 1885, Nr. 25. — *Rauschenbach, Golderblum* in *Virchow*'s Archiv, Bd. 104, S. 393. — *Kahlden* in *Virchow*'s Archiv, letzter Band.

der Tuberkelbacillen, in den entzündlich veränderten Nebennieren die Hypothese eher an Halt gewonnen.

Ausser der *Averbeck*'schen Theorie ist eine der wichtigsten die von *Riesel,* zu deren Anhängern sich namentlich auch *Merkel* (*G. Merkel* in *Ziemssen*'s Handbuch VIII, 2 S. 304) bekannt hat, welche nicht sowohl die Degeneration der Nebennieren, als vielmehr die infolge davon auftretende Degeneration der benachbarten Nervengeflechte, namentlich des Plexus cœliacus für das Zustandekommen der *Addison*'schen Symptome verantwortlich macht.

Bei den gegenwärtigen Untersuchungen über diesen Gegenstand handelt es sich im allgemeinen um drei Hauptfragen:

I. Wie entsteht das Pigment und wie kommt es in die Epidermis? (Histogenese des Pigments.)

II. Ist bei dem Morbus Addisonii neben der Nebennierenerkrankung die Erkrankung des Plexus cœliacus als etwas wesentliches zu betrachten?

III. Ist das zentrale Nervensystem verändert.

Unter diesen Gesichtspunkten wurde in der vorliegenden Arbeit der Versuch gemacht, einen in der medizinischen Klinik zu Tübingen beobachteten Fall von Morbus Addisonii, welcher hier auch zur Autopsie kam, zu untersuchen und zu beurteilen.

Für die gütige Ueberlassung des klinischen Materials spreche ich Herrn Professor Dr. *v. Liebermeister* an dieser Stelle meinen besten Dank aus.

Krankengeschichte des Valentin Noll, gest. den 26, Juli 1888 in der medizinischen Klinik zu Tübingen.

Noll, Valentin, 42 Jahre alt, Taglöhner aus Hirrlingen, Oberamt Rottenburg a. N., gest. den 26. Juli 1888.

Anamnese. Pat. überstand mit 16 Jahren eine Lungenentzündung. Etwa 3 Jahre darauf litt er an einer Darmentzündung. Vor etwa 10 Jahren überstand er eine Brustfellentzündung, welche ungefähr 2 Monate anhielt. Vor 3 oder 4 Jahren im Mai zeigte sich am unteren

Ende des Vorderarms eine Geschwulst, die bald aufgeschnitten wurde. Dieselbe entleerte 4 Wochen lang Eiter mit Blut vermischt und von dieser Zeit an bis zum Herbst desselben Jahres entleerte sie ein wässeriges Sekret, worauf die Wunde spontan heilte. Dieselbe Affektion stellte sich jedes Jahr im Mai ein an einem Arm allein oder auch an beiden zugleich mit demselben Verlauf, wie das erste Mal, so dass Pat. jetzt sechs Narben, teils an den beiden Unterarmen, teils an der Innen- oder Aussenfläche der Hand trägt. In diesem Jahr blieb die Sache, wenigstens bis jetzt, aus. Pat. meint deshalb, die Sache habe sich auf die Brust gezogen, weil er dort seit diesem Jahr besonders starke Beklemmung und Atemnot beim Bergsteigen und bei anstrengender Arbeit empfindet. Geschwollene Füsse habe Pat. nie gehabt.

In diesem Jahr sei die Haut dunkler als je in früheren Sommern geworden. Auch die gelben Flecke, die Pat. auf Brust, Bauch und an den Füssen hat, seien dunkler geworden.

Pat. habe im vorigen Jahr gesünder ausgesehen, als nach Auftreten der Dunkelfärbung; auch die Kräfte haben seitdem entschieden nachgelassen.

Der Appetit sei stets gut gewesen. Diarrhöen habe er nie gehabt. In Arm und Bein habe er seit einiger Zeit »flussartige« Schmerzen. Geschwollene Drüsen hat Pat. nie gehabt.

Auf dem rechten Ohr hört Patient schlechter und hat bisweilen Schmerzen.

Im vergangenen Winter habe er eine »Art Friesel« gehabt, d. h. es haben sich Knötchen gebildet, welche heftig juckten und weggekratzt wurden. Wenn dann die Borken abfielen, entstanden an der betreffenden Stelle braungelbe Flecke.

Die Eltern des Pat. erreichten beide ein hohes Alter. Von 7 Geschwistern starben drei, zwei haben »abgezehrt«, ein Bruder war lungenleidend. Von zehn Kindern des Pat. starben sechs schon vor dem ersten halben Jahr.

Status praesens am Tag der Aufnahme den 30. Mai 1888.

Ernährungszustand ziemlich gut.

An Schädel und Wirbelsäule nichts Besonderes, Thorax gut gebaut.

Herzdämpfung beginnt am unteren Rand der vierten Rippe, reicht nach rechts nicht ganz bis zum Sternum. Spitzenstoss ganz undeutlich im V. I. C. R. nach einwärts von der Mamillarlinie. Herztöne rein.

Lungenlebergrenze am untern Rand der sechsten Rippe.

Die Lungengrenzen hinten reichen reichlich handbreit bis unter den Schulterblattwinkel.

Die Perkussion ergibt nirgends Dämpfung.

Die Auskultation ergiebt links hinten-oben bei tiefem Atemholen einige trockene Rasselgeräusche, welche nach wenigen Atemzügen wieder verschwinden.

Die Leber überragt fingerbreit den Rippenbogenrand.

Die Milz ist nicht vergrössert.

Stuhlgang und Urinentleerung sind in Ordnung.

Die Haut ist allgemein viel dunkler pigmentirt als normal. Die Haut des Gesichts und Halses, besonders des Nackens, ferner die Haut auf der Rückseite der Hand, des Vorderarms auf Beuge- und Streckseite zeigen eine zusammenhängende Bronzefärbung. Ausserdem zeigt die Haut noch sehr zahlreiche, umschriebene, schmutzigbraune Flecke von verschiedener Grösse (stecknadelkopf- bis erbsengross).

Solche umschriebene grössere Flecke finden sich ziemlich zahlreich auf der Aussenseite der Ober- und Unterarme, während die Innenfläche der Arme, Schultern, sowie Rücken verhältnismässig frei sind.

Sehr dicht stehen diese grösseren und kleineren Flecke auf den unteren und seitlichen Partieen des Bauchs, auf der vorderen und äusseren Fläche der Oberschenkel. Sehr dicht stehen sie auch auf der Haut des Unterschenkels, rings um Fusssohle und Fussrücken, die Handteller sind beinahe ganz frei.

Auf der Haut der oberen und unteren Extremitäten finden sich zerstreut ziemlich zahlreiche Knötchen, zum Teil abgekratzt und mit kleinen Borken bedeckt und mit einem Pigmenthof umgeben.

Auf der Innenfläche des linken Vorderarms in der Nähe des Handgelenks, ferner auf der inneren und äusseren Fläche des rechten Handgelenks finden sich eingezogene, sehr stark pigmentirte Narben. Eine kleinere, nicht pigmentirte Narbe ist auf dem linken Handteller sichtbar.

Die Patellarsehnenreflexe sind erhalten.

Bei der klinischen Besprechung des Falls am 6. Juni steht bemerkt: »Bei der auffallenden Dunkelfärbung der Haut denkt man sofort an Morbus Addisonii. Besonders spricht dafür die Pigmentirung in der Mundhöhle auf der Wangenschleimhaut, ferner die grosse Mattigkeit.«

Da der Befund auf den Lungen keine Anhaltspunkte für eine etwa bestehende Tuberkulose darbietet, so wird Pat. Herrn Prof. Dr. *Wagenhäuser* zur Untersuchung des Hörorgans übergeben, welcher rechts eine eitrige Mittelohrentzündung »wahrscheinlich tuberkulöser Natur« konstatirt. Die Untersuchung der aus zwei Perforationsöffnungen des rechten Trommelfells entleerten käsig-eitrigen Massen auf Tuberkelbacillen fiel negativ aus.

23. Juni. Der Appetit wird schlechter, die Kräfte nehmen ab. Morgens hat Pat. Brechreiz mit Würgbewegungen. Als Pat., welcher

gewöhnlich apathisch im Bette liegt, kürzlich einmal aufgestanden war, bekam er eine schwere Ohnmacht, so dass er zu Boden fiel.

12. Juli. In den letzten acht Tagen hat sich auf der Innenseite des rechten Handgelenks ein kleiner Abscess gebildet, welcher incidirt wird und wenig Eiter mit Blut entleert. Im Eiter sind keine Tuberkelbacillen nachweisbar.

12. Juli. Die Wunde hat sich unter feuchtem Karbolverband geschlossen.

25. Juli. Die Schwäche hat so zugenommen, dass Pat. nicht mehr ausser Bett sein kann. Es besteht Appetitlosigkeit. Nach jeder Speisezufuhr erfolgt Erbrechen. Im Epigastrium fühlt Pat. heftige Schmerzen.

26. Juli. Das Allgemeinbefinden ist im Laufe des gestrigen Nachmittags rasch schlechter geworden, die Schwäche und die Schmerzen in der Magengegend haben zugenommen, der Puls wurde schlecht, die Extremitäten kühl.

Nachts 11½ Uhr erfolgt der exitus lethalis an Herzschwäche. Das Bewusstsein war bis zum Schluss erhalten.

Die klinische (vor der Sektion gestellte) Diagnose lautete: Morbus Addisonii:

»Tuberkulöse Degeneration der Nebennieren. Eitriger (tuberkulöser?) Katarrh des Mittelohrs. Abgelaufene Entzündungsprozesse (tuberkulöser Natur?) in der Gegend der Handgelenke«.

Bei der letzten klinischen Besprechung wurde noch darauf aufmerksam gemacht, dass die Symptome des Morbus Addisonii alle vorhanden waren: Bronzefärbung der äusseren Haut, Pigmentirung der Schleimhaut, progressive Anämie und Kachexie, Störungen von Seiten des Magens (Appetitlosigkeit, Erbrechen) und psychische Störung (Apathie und Schwindel beim Aufstehen).

Die Sektion, ausgeführt von Herrn Prof. Dr. *Ziegler*, ergab folgendes:

Im ganzen kräftig gebaute männliche Leiche.

Die Hautdecken sind durchgehends dunkler, als gewöhnlich, gefärbt; am dunkelsten Hals, Kopf, Hand, also die der Sonne ausgesetzten Teile. Sie zeigen ziemlich gleichmässige kupferbraune, bronzene Färbung. Am Rumpf ist die Grundfärbung heller. Am Oberarm, der nur wenig pigmentirt erscheint, finden sich zahlreiche, ziemlich gleichmässig entwickelte circumscripte dunkle Flecke, die zum teil ein etwas helleres Zentrum besitzen. An den unteren Extremitäten trifft man neben der dunklen Färbung auch die erwähnte Fleckung. Das Zentrum ist auch hier etwas heller. Das Zahnfleisch zeigt besonders zwischen den Zähnen eine graublaue, livide Färbung. An der Wangen-

schleimhaut sieht man einen braunen Strich oberhalb der unteren Zahnreihe auf beiden Seiten.

Rückenmark und Gehirn sind sehr feucht und weich; an der Substanz ist keine weitere Veränderung wahrzunehmen.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle findet man das Netz mit der Bauchwand ziemlich fest verwachsen. Der Panniculus adiposus ist ziemlich gut entwickelt.

Die Muskulatur ist rotbraun, ziemlich trocken, nicht geschwunden.

In den Verwachsungsmembranen des Netzes findet man keine Tuberkel.

Die Leber ragt nur wenig über den Rippenbogenrand hervor und ist im freiliegenden Teil mit der Bauchwand, in dem tieferliegenden Teil mit dem Zwerchfell fest verwachsen, ebenso mit dem Magen und dem angrenzenden Netz.

Die Darmschlingen sind zusammengezogen und liegen zum grossen Teil im kleinen Becken. Das subperitoneale Fettgewebe ist gut entwickelt.

Nach Eröffnung des Thorax findet man die Lungen nicht retrahirt, das Herz fast ganz überlagernd, so dass sich ihre Ränder in der Mittellinie berühren. Die Pleuren sind beiderseits total verwachsen. Die Lungen sind an der mediastinalen Seite mit dem Herzbeutel verwachsen.

Im Herzbeutel findet sich eine geringe Menge einer blutig gefärbten Flüssigkeit. Im linken Herzen ist nur wenig dunkles Blut; rechts etwas mehr neben speckhäutigen, dunklen Faserstoffabscheidugen.

Das Herz ist im ganzen schlaff, die Muskulatur braun; die Klappen sind unverändert, nur an der Mitralis findet sich eine geringfügige glatte Verdickung am Schliessungsrand und an den Endausbreitungen der Sehnenfäden, die zum teil mit einander verwachsen sind. Die Papillarmuskeln sind dünn und schlecht entwickelt.

Die pleuritischen Verwachsungen erstrecken sich links über die ganze Lungenoberfläche.

Die linke Lunge ist weich anzufühlen, nur an der Spitze verhärtet; die Adhäsionsmembran ist im ganzen zart, nur an der Spitze derb. Die Lunge ist lufthaltig, ziemlich blutreich, besonders an den abhängigen Partieen und entleert bei Druck etwas blutige Flüssigkeit. Im Spitzenteil liegt eine taubeneigrosse, schiefrig gefärbte, sehr derbe Verhärtung, innerhalb welcher teils graue Knötchen, teils bronchiektatische Eiterherdchen sichtbar sind. Ausserhalb dieses Herdes hat eine Knötcheneruption nicht stattgefunden; dicht in der Nachbarschaft ist ein etwa erbsengrosser zweiter schiefriger Knoten.

Die Bronchialschleimhaut ist gerötet, mit wenig zähem Schleim

belegt. Die Bronchialdrüsen sind schiefrig gefärbt und verhärtet, nicht erheblich vergrössert.

Die rechte Lunge zeigt äusserlich ähnliche Verhältnisse wie links. Auch hier sind an der Spitze Verhärtungen fühlbar. Im allgemeinen ist die Lunge lufthaltig und ziemlich bluthaltig; auf Druck entleert sich schleimige, blutgefärbte Flüssigkeit. In der Spitze eingelagert trifft man einige graue Knötchen; ferner eine etwa erbsengrosse Höhle, welche Kalkkonkremente enthält.

Die Mesenterialdrüsen sind blass, nicht vergrössert. Beim Abtrennen des Dünndarmes werden neben breiigem Inhalt einige Spulwürmer entleert.

Die Milz ist mit der Umgebung fest verwachsen, von mässiger Grösse, 13 cm lang und 10 cm breit; die Pulpa ist rotbraun, weich.

Der Magen ist mit der Leber fest verwachsen.

In der Gegend des linken Plexus solaris findet man nichts besonderes; das Ganglion ist gross, erscheint oberflächlich leicht gerötet; die Schnittfläche ist mehr grau, stellenweise auch leicht gerötet.

Die linke Nebenniere ist vergrössert, verdickt, ihre Oberfläche etwas höckerig. Ein Durchschnitt quer im unteren Drittel entleert gelbweissen Eiter, nach dessen Wegspülung mehrere kleine Eiterhöhlen sichtbar werden. Das umliegende Gewebe ist grauweiss, derb, nicht käsig, lässt von der normalen Struktur nichts erkennen. Der Querschnitt durch die Dicke des Organs beträgt 2,5 cm. Ein höher oben angelegter Querschnitt zeigt ein graurötliches, ziemlich derbes Gewebe, in welches ebenfalls Eiterherde eingelagert sind. Auch hier ist von der normalen Struktur nichts zu erkennen. Auch ist das Organ mit dem nebenan liegenden Fettgewebe mehr als normal verwachsen.

Die rechte Nebenniere ist ebenfalls stark verdickt und hart; mit der Niere ist sie viel fester als normal verbunden Der der Niere zugekehrte Teil ist besonders hart. Der Querschnitt, 3—4 cm breit, zeigt mehrere Käseherde, von denen die grössten über 1 cm im Durchmesser, andere kleiner, zum Teil in eitriger Einschmelzung begriffen sind; das dazwischen liegende Gewebe ist grauweiss. Von der normalen Nebennierenstruktur ist nichts zu erkennen. An der Verbindungsstelle mit der Niere greift die Verkäsung auch auf die Niere über, so dass in der Rindensubstanz 1—1,5 cm breite, weiche Verkäsungsherde sich zeigen. Der zweite Querschnitt zeigt ähnliche Verhältnisse, wie der erste; nur sind die Käseherde etwas kleiner.

Die Niere ist mässig blutreich, ohne besondere Veränderungen; am Plexus solaris und Ganglion semilunare ist nichts besonderes zu erkennen; auch ist keine Verhärtung des das Ganglion umgebenden Gewebes nachweisbar.

In den Verwachsungen zwischen Zwerchfell und Leber findet sich ein stark bohnengrosser, weiss aussehender Knoten (Fibrin) auf dem Durchschnitt concentrisch geschichtet, von weisser Farbe.

Die Leber ist mässig gross, braun.

Die Rachenschleimhaut ist blass, cyanotisch, Kehlkopf und Zunge ohne Besonderheit; die Trachealschleimhaut blass.

Am linken Handgelenk findet sich eine eingezogene Narbe, darunter eine Verdickung des subcutanen Bindegewebes. Rechts genau an derselben Stelle ebenfalls Narben.

Die Lymphdrüsen in der Inguinalgegend sind vergrössert und gerötet. Tuberkelherde sind nicht vorhanden.

Die Dünndarmschleimhaut, teils blass, teils gerötet, zeigt sonst keine auffallenden Veränderungen. Die Solitärfollikel springen etwas hervor. Die Schleimhaut des Dickdarms, zum Teil schiefergrau gefärbt, zeigt zahlreiche graue Flecke teils auf der Höhe der Falten, teils in den Vertiefungen. Die schwarze Färbung ist durch die ganze Dicke der Schleimhaut zu sehen; Geschwüre fehlen. Diese schwarze Färbung betrifft nur ein Stück von ca. 12 cm Länge unterhalb der Klappe; weiter abwärts nehmen die schwarzen Flecken rasch ab; noch weiter unten ist der Darm hellgrau, ohne Flecken, ohne Geschwüre.

Hoden und Nebenhoden sind ohne pathologische Veränderungen. Die Blasenschleimbaut ist blass, die Prostata unverändert.

Nachtrag.

»Die eitrig-käsigen Massen in den Nebennieren enthalten Tuberkelbacillen in geringer Menge. Sonstige Spaltpilze lassen sich nicht nachweisen.«

»In der einen Lunge werden beim Abschneiden der verdichteten Spitze noch drei kleine Knötchen in der Umgebung gefunden, die als Lymphgefässtuberkel zu deuten sind.«

Mikroskopischer Befund.

Zur Untersuchung gelangten: Aeussere Haut, Wangenschleimhaut, Rückenmark, Gehirn, Ganglion semilunare und die Nebennieren.

Sämtliche Präparate waren in *Müller*'scher Flüssigkeit, einige ferner auch noch in Alkohol gehärtet worden. Das Anlegen der

Schnitte geschah grösstenteils unter vorheriger Imprägnation mit Celloidin. Die Schnitte wurden mit Hæmatoxylin, zum teil unter Grundfärbung mit Eosin gefärbt, die Rückenmarkschnitte und Hirnschnitte ausserdem zum teil mit neutralem Carmin. Die Schnitte wurden in Kanadabalsam eingelegt.

1. Die Haut.

In den Zelllagen des Rete Malpighi findet sich gelbbräunliches, feinkörniges Pigment und zwar soweit erkennbar ausschliesslich im Protoplasma derselben.

In dem Bindegewebe des Papillarkörpers, sowie in den oberen Lagen des Corium finden sich nicht sehr zahlreich Zellen verschiedener Gestalt, meist spindelförmig oder verzweigt. Das Protoplasma derselben enthält das gleiche, feinkörnige, glänzend gelbbraune Pigment, wie das Rete Malpighi und es sind auch die protoplasmatischen Fortsätze mit diesem Pigment angefüllt.

Die verschiedenen Zellen machen den Eindruck von Bindegewebszellen. Ihre Lage ist wechselnd, bald gegen die Epidermis strebend, bald mehr parallel der Oberfläche verlaufend.

Sucht man die Partieen ab, wo das Rete Malpighi an den Papillarkörper anstösst, so tauchen hier einzelne ziemlich grosse Spindelzellen mit spindeligen Kernen auf, welche sich der tiefsten Epithelschicht anschmiegen. Diese Zellen machen den Eindruck von Bindegewebszellen. Sie besitzen sehr lange und verhältnismässig breite protoplasmatische Fortsätze. Diese Fortsätze sowohl als das übrige Protoplasma enthalten das schon wiederholt beschriebene Pigment. Bei aufmerksamer Untersuchung dieser Zellen gelingt es, an einigen Stellen zu sehen, wie sich deren Enden zwischen die Zellen der tiefsten Schicht des Rete Malpighi hineinschieben, so dass sie, selbst pigmenthaltig, von dem pigmentirten Protoplasma der umgebenden Epithelien sich nicht mehr deutlich unterscheiden lassen.

Die pigmenthaltigen Fortsätze schwellen zum teil, bevor sie in das Epithel eintauchen, an, so dass sie durch einen dünnen Hals mit dem Zellleib zusammenhängen. Man kann an einzelnen

Stellen auch erkennen, dass sich das anschwellende Ende des Fortsatzes gabelig teilt, so dass die beiden Enden den Leib einer Epithelzelle umfassen.

Es sind nicht bloss Spindelzellen, sondern auch runde oder ovale Zellen, welche in dieser Weise sehr lange pigmenthaltige Protoplasmafortsätze in's Epithel senden.

Die beschriebenen Befunde sind in wechselnder Ausdehnung vorhanden. Man kann in einem Teil des Schnittes nur da und dort vereinzelte Pigmentzellen finden, welche Fortsätze in das Epithel einsenken, während andere Stellen in der Nähe des Epithels sehr zahlreiche mit Fortsätzen versehene Pigmentzellen oder aber pigmentirte Fortsätze nachweisen, welche keinen Zusammenhang mit Zellen erkennen lassen, da der Leib der letzteren nicht mit in den Schnitt einbezogen wurde. An solchen Stellen pflegt die Pigmentirung des Epithels sehr reichlich zu sein und es findet sich Pigment in abnehmender Menge bis in die mittlere Höhe der Epidermis. In den tieferen Schichten der letzteren haben sich da und dort kleine Epithelperlen gebildet.

An den Schnitten, an welchen das Epithel schräg oder der Fläche nach getroffen wurde, erkennt man hie und da das Pigment zwischen den Zellen innerhalb der Protoplasmafortsätze.

2. Das Rückenmark.

a) An der zur Untersuchung gelangten Rückenmarkshaut, zunächst vom Lendenmark, wird keine erhebliche Veränderung gefunden. Die Gefässe sind im ganzen weit, mit Blut gefüllt. Es finden sich einzelne blutgefüllte Gefässe, die rote und weisse Blutkörperchen in gleicher Menge enthalten. Entzündliche Veränderungen, zellige Infiltrationen, Verdickungen fehlen.

Im Brustmark bestehen im ganzen die gleichen Verhältnisse. Nur greifen die später zu erwähnenden zelligen Infiltrationen der Hinterstränge stellenweise noch etwas auf die Pia über.

Im Halsmark ist nichts Besonderes zu erkennen.

b) Die graue Substanz erweist sich in allen Abschnitten des Rückenmarks als unverändert.

c) Die weisse Substanz zeigt im Gebiete des Dorsalmarks entschiedene Veränderungen. Man sieht schon bei Betrachtung mit blossem Auge an kerngefärbten Präparaten in dem inneren Keilstrang der einen Seite einen dunkleren, streifenförmigen, circa 1,5 mm langen Herd im äusseren Drittel desselben gelegen, mit der Längsachse der hinteren Fissur entsprechend. Im Lendenmark und Halsmark fehlen diese schon makroskopisch erkennbaren Herde.

Bei mikroskopischer Betrachtung zeigt sich, dass die dunkle Beschaffenheit des Herdes bedingt wird durch starke Ansammlung von Kernen. Die Kerne sind intensiv gefärbt, klein, rund oder oval. In geringer Zahl sind Kerne vorhanden, welche heller gefärbt sind und verschiedene Gestalt besitzen. Es handelt sich danach zum grössten teil um Leukocyten, zum geringeren teil um Zellen, die vom Bindegewebe, beziehungsweise der Neuroglia, abstammen.

Im Gebiet der Hinterstränge, besonders aber der *Goll*'schen Stränge und hier wieder am stärksten im Gebiete des Entzündungsherdes sind die Gefässe erweitert und prall mit Blut gefüllt. Die zellige Infiltration grenzt sich nicht sehr scharf ab, indem auch die übrigen Teile des inneren Keilstranges etwas Kernvermehrung aufweisen, immerhin so, dass das innere Drittel desselben in dieser Hinsicht normal erscheint.

Auch der innere Keilstrang der andern Seite ist an entsprechender Stelle ebenfalls zellig infiltrirt, doch ist die Infiltration nicht stark genug, um makroskopisch erkannt zu werden. Die äusseren Keilstränge zeigen ebenfalls in diffuser Weise eine leichte Kernvermehrung, doch so, dass die inneren Drittel derselben normale Verhältnisse besitzen.

Im Lendenmark besteht nur im äusseren Keilstrang eine ganz leichte Kernvermehrung und zwar ebenfalls fast nur gegen die Oberfläche des Rückenmarks hin. Die Blutgefässe sind hier weit weniger stark gefüllt.

Im Halsmark besteht ebenfalls nur eine ganz unbedeutende Kernvermehrung an den entsprechenden Partieen.

In den Seitensträngen und Vordersträngen im gesamten Abschnitt des Rückenmarks fehlen derartige Infiltrationszustände völlig.

Ueber das Verhalten der Nervenfasern der weissen Substanz geben die Präparate nicht völlig genügend Auskunft, da die Härtung des Rückenmarks in *Müller*'scher Flüssigkeit nicht tadellos ausfiel und demgemäss auch die Färbung mit neutralem Carmin notlitt.

Immerhin zeigt der beschriebene Herd im innern Keilstrang des Dorsalmarks schon bei Betrachtung mit blossem Auge eine intensivere Rotfärbung als die übrige weisse Substanz. Ebenso der entsprechende Teil des andersseitigen inneren Keilstrangs.

In dem Präparat vom Lendenmark fehlt diese stärkere Rotfärbung, während sie am Halsmark wieder auf beiden Seiten symmetrisch deutlich auftritt und hier eigentlich nur die innerste gegen den Zentralkanal gerichteten, sowie die äussersten Teile frei lässt.

Bei mikroskopischer Betrachtung zeigt sich, dass in den stärker geröteten Teilen eine mässige Vermehrung der Neuroglia besteht, die in dem erwähnten Herd im Dorsalmark am stärksten ist. An dieser Stelle tritt auch am deutlichsten zu Tage, dass mit der zelligen Infiltration und Sclerose der Untergang einer gewissen Zahl der Nervenfasern verbunden ist, was im Halsmark weniger deutlich zu demonstriren ist. Im Dorsalmark dagegen sind zahlreiche, rundliche Lücken vorhanden, die offenbar verloren gegangenen Nervenfasern entsprechen.

Das Ganze erinnert histologisch an die Befunde, wie sie bei sekundären Degenerationen auftreten.

In den übrigen Teilen der Hinterstränge dürften vereinzelte Nervenfasern verloren gegangen sein, eine ausgedehnte Degeneration fehlt jedenfalls. Im Lendenmark scheint ebenfalls, besonders im Gebiet der Hinterstränge, namentlich in den *Goll*'schen Strängen eine Anzahl von Nervenfasern verloren gegangen zu sein.

Ebenso im Halsmark.

An den Seitensträngen und Vordersträngen lässt sich im ganzen Bereich des Rückenmarks eine irgendwie ausgebreitetere Degeneration der Nervenfasern nicht nachweisen.

An Hämatoxylinpräparaten vom Dorsalmark erkennt man noch im ganzen Gebiet der Hinterstränge, besonders aber im Bereich und der Umgebung der am stärksten veränderten Partieen, runde, ziemlich grosse, diffus schwach blau gefärbte Gebilde, welche teils isolirt liegen, in grösserer Anzahl aber die Gefässe, hie und da auch der Pia umscheiden.

Diese rundlichen Gebilde lassen zum teil einen, allerdings schwach gefärbten, Kern erkennen und müssen danach wohl als veränderte Fettkörnchenzellen aufgefasst werden. In den Seitensträngen und Vordersträngen sind sie nur vereinzelt anzutreffen; reichlicher mitunter in den Hintersträngen des Lendenmarks; in den Hintersträngen des Halsmarks sind sie in mässiger Anzahl vorhanden und fehlen auch in den Vorder- und Seitensträngen nie völlig.

3. Das Gehirn.

Vom Gehirn werden Stücke des Zentrallappens und Stirnlappens untersucht. Es lassen sich indessen weder an den weichen Hirnhäuten noch an der Rinde, noch an der Marksubstanz besondere Veränderungen nachweisen.

4. Die Semilunarganglien.

Das die Ganglienzellen und Nerven umgebende Bindegewebe ist ziemlich reichlich durchsetzt mit ovalen und runden mit Hämatoxylin sich stark färbenden Kernen, welche an einigen Stellen in etwas dichterer Anhäufung auftreten. Die Ganglienzellen selbst zeigen alle deutlich Kern und Kernkörperchen und enthalten häufig gelbbraunes, körniges Pigment im Protoplasma. Die Ganglienzellen, rund oder oval, bald grösser, bald kleiner, erfüllen alle vollständig die Kapsel und erscheinen nirgends verändert oder verkleinert. Die Nervenfasern haben kein irgendwie auffallendes Aussehen.

Die meisten Gefässe sind mit roten Blutkörperchen vollgestopft, nirgends finden sich solche, deren Wände verdickt sind oder deren Lumen verschlossen ist. Eine stärkere Kernanhäufung in der Umgebung der Gefässe ist nirgends wahrnehmbar.

5. Die Nebennieren.

Die mikroskopische Untersuchung der Nebennieren ergibt, dass dieselben in käsig-fibröser Entartung begriffen sind. Das Gewebe enthält reiche typische Tuberkel.

6. Die Wangenschleimhaut.

Die im Protokoll erwähnten Flecken der Wangenschleimhaut zeigen pigmenthaltige Zellen sowohl im Epithel, als im Bindegewebe. In den letzteren sind es wie in der äusseren Haut gestaltete Bindegewebszellen mit Fortsätzen, welche in verschiedenen Schichten des Bindegewebes zum teil dicht unter dem Schleimhautepithel liegen. Im Epithel selbst liegt das Pigment teils in den tiefen Schichten, teils auch höher im Gebiet der platten Zellen. Es ist im ganzen unregelmässig verteilt, so dass pigmentfreie mit pigmenthaltigen Stellen abwechseln. Am reichlichsten pflegt das Pigment in der Umgebung der Papillen zu sein. Bei einem Teil des Pigments ist es nicht leicht, sich über dessen Lage zu orientiren. Doch kann man erkennen, dass Pigmentkörner in Reihen zwischen den Epithelien liegen und dieselben wie mit einem Kranz umgeben. An andern Stellen liegt das Pigment in den Epithelzellen selbst. Oft scheint das zwischen den Epithelzellen liegende Pigment in Zellfortsätzen zu liegen; es gelingt aber nicht, den Zusammenhang dieser interepithelialen Pigmentkörner mit einer Bindegewebszelle sicher nachzuweisen.

I. Die Bildung des Hautpigmentes.

Zu einer eingehenden Untersuchung des Hautpigmentes in dem vorliegenden Falle werde ich namentlich durch eine in jüngster Zeit im Archiv für Anatomie und Physiologie von *His, Braune* und *Du Bois-Raymond* erschienene Arbeit »Studien über transplantirte Haut« von Dr. *Karg* veranlasst, welcher bei Gelegenheit von nach *Thiersch*'s Methode unternommenen Transplantationen sehr interessante Untersuchungen über »die Entwickelung und Bedeutung des Hautpigmentes« anstellte.

Im Allgemeinen herrscht unter den Beobachtern über das anatomische Verhalten der Bronzehaut Uebereinstimmung. Das Pigment findet sich im Rete Malpighi, am mächtigsten in den tiefen Zelllagen desselben, unmittelbar über dem Papillarkörper, von da nach der Epidermisoberfläche zu abnehmend.

Nach der Art und Weise, wie die verschiedenen Forscher sich das Pigment dorthin gelangt denken, kann man drei Gruppen von Ansichten über die Entstehung des Hautpigmentes unterscheiden:

Die erste ältere Theorie, welche das Pigment in den Zellen des Rete Malpighi selbst entstehen lässt, dürfte jetzt nur noch wenige Anhänger zählen. Die ältesten Ansichten führt *Averbeck* auf Seite 31 ff. seines Buches an, er selbst ist nach Seite 68 ff., sowie S. 111 ff. der Ansicht, dass das Pigment durch Umbildung eines Eiweisskörpers infolge abnormen Stoffwechsels innerhalb des Epithels entstehe. *Burger* schliesst sich dieser Ansicht an, weil gerade die Zellen des gefässarmen Rete Malpighi die Träger des Pigmentes sind, während in dem gefässreichen Papillarkörper nur selten und vereinzelt Pigment in den Zellen abgelagert erscheint.

Zur zweiten Gruppe gehören diejenigen, welche ganz allgemein ausgedrückt, eine Einschleppung des Pigmentes auf dem Blutweg supponiren.

Hierher ist die Theorie *Riesel*'s zu zählen, welche ungefähr so lautet: Auf einer abnormen Blutverteilung in den einzelnen Gefässbezirken und auf der Verminderung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben beruht eine »sekundäre, nicht näher bekannte Blutalteration, welche wahrscheinlich auch die Entstehung der Bronzehaut veranlasst«. Diese Blutanomalie »ermöglicht« in den tiefsten Schichten des Rete Malpighi, in manchen Fällen auch in den Bindegewebszellen des Papillarkörpers, möglicherweise auch unter dem Einfluss von Luft und Licht die Bildung eines teils diffus, teils in Form von Körnchen auftretenden Pigmentes.

Ferner ist dieser Gruppe unterzuordnen *Demiéville*, welcher die Ablagerung des Pigmentes bei Morbus Addisonii für analog der bei den angeborenen Pigmentflecken der Haut hält. Wie

dort kann er auch hier Veränderungen der Gefässwand, speziell Kern- und Zellinfiltration in der Adventitia und deren Umgebung, nachweisen und knüpft daran die Bedingung für die Pigmentbildung.

Die dritte Gruppe endlich bilden diejenigen Forscher, welche durch eigentümliche Zellen das Pigment, gleichgiltig woher in letzter Linie dasselbe stammt, in das Rete Malpighi transportiren lassen. Ihr gehören vornehmlich die neuesten Beobachter an.

Ehe wir nun an der Hand des mikroskopischen Befundes die hier zunächst liegende Frage nach der Entstehung des Pigmentes bei Bronzehaut beantworten, dürfte es von Nutzen sein, eine andere Frage an der Hand der Litteratur zu betrachten, nämlich die nach der Entstehung des normalen Hauptpigmentes, dann das Ergebnis dieser Betrachtung auf die erste anzuwenden und zum Schlusse soll der Versuch gemacht werden, aus dem Ergebnis beider Fragen Allgemeines zu folgern.

Die ganze Frage der Pigmentbildung gliedert sich demnach folgendermassen:

1) Wie wird unter normalen Verhältnissen Pigment gebildet?

2) Wie wird unter pathologischen Verhältnissen, speziell bei der Bronzekrankheit, Pigment gebildet?

3) Lassen sich aus dem Vorgang der Pigmentbildung vielleicht allgemeine Schlüsse auf das Wesen der *Addison*'chen Krankheit ziehen?

Für die erste Frage hat *Karg* in der oben erwähnten Arbeit so bestimmte Antworten gegeben, dass ich mir gestatte, dieselben teils wörtlich, teils im Auszug wieder zu geben, in der Annahme durch Weiterverbreitung derselben nur Gutes zu stiften. Zugleich darf ich mir wohl erlauben, die verehrten Leser auf die dort zusammengestellten geschichtlichen Bemerkungen hinzuweisen, da sie wohl kaum kürzer und klarer hier gegeben werden könnten. In der Zusammenstellung der diesbezüglichen Litteratur habe ich jedoch auch auf die Geschichte der Pigmentforschung Rücksicht genommmen.

Karg spricht nämlich gleich im Anfang die Ueberzeugung aus, dass die Erfahrungen, welche er über den Pigmentwechsel

transplantirter Haut machen konnte, eine noch ungelöste Frage, die über Herkunft und Bedeutung des Pigmentes der Oberhautgebilde, endgiltig zur Entscheidung brachten.

Die auf dem ersten Kongress der anatomischen Gesellschaft in Leipzig, April 1887 (s. Anatom. Anzeiger 1887) demonstrirten Präparate waren dadurch gewonnen worden, dass weisse Haut auf einen Neger und umgekehrt schwarze Haut auf ein Individuum kaukasischer Rasse verpflanzt worden war. Diese transplantirten Hautstückchen wurden schwarz und umgekehrt die schwarzen weiss, so dass nach Verlauf von einigen Wochen das ehemals weisse, bezw. schwarze Stück von der umgebenden Haut in keiner Weise mehr unterschieden werden konnte. In verschiedenen Stadien des Farbewechsels wurden die Hautstückchen in der umgebenden Haut ausgeschnitten und einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Es gelang so, festzustellen, dass es nur einen Modus der Pigmentbildung gibt. Aus der Lederhaut dringen pigmentirte Zellen in die Epidermis, verästeln sich hier weit und geben ihr Pigment an die Epithelzellen ab.

Ein primäres Entstehen von Pigment in den Zellen der Epidermis, etwa ein Ausfallen von Pigmentkörnchen aus dem Zellprotoplasma infolge irgendwelchen chemischen Vorganges konnte *Karg* mit Entschiedenheit von der Hand weisen. Ueberall dort, wo sich Pigment in der transplantirten weissen Haut fand, war es übergewandert aus den aus der Cutis stammenden und in das Epithel eingedrungenen sternförmigen Pigmentzellen.

Unabhängig von *Ehrmann* und *Aeby* kam *Karg* bei seinen Untersuchungen im Prinzip zu denselben Resultaten wie diese. Durch sie konnten die Lehren *Aeby*'s und *Ehrmann*'s verallgemeinert werden, da ihre Giltigkeit auch für die Haut der schwarzen Menschenrassen experimentell nachgewiesen wurde.

Riehl (Vierteljahrsschrift für Dermatologie und Syphilis 1884, S. 33) schreibt er das Verdienst zu, das Eindringen der Ausläufer der sternförmigen Pigmentzellen in die Epithelzellen und das sekundäre Auftreten von Pigmentkörnchen in den letzteren zuerst aufgefunden zu haben.

Ferner stimmt *Karg* auch im Allgemeinen mit *A. v. Kölliker*'s beiden Arbeiten vom Jahr 1887 (s. d. Litteraturtabelle) völlig überein.

Der Vorgang der Pigmentbildung selbst werde nun zunächst nach den durch Excision von Hautstückchen 4, 8, 12 Wochen nach der Transplantation gewonnenen mikroskopischen Präparaten im Auszug hier geschildert.

1. Weisse Haut auf Neger, nach 4 Wochen excidirt.

Senkrechte Schnitte: Die Peripherie bildet normale Negerhaut. Im Bereich der transplantirten Haut fällt sofort auf, dass das Epithel von den Rändern gegen die Mitte erheblich an Dicke abnimmt. In dem völlig pigmentlosen Zentrum sind die Cutispapillen klein, abgeflacht, oft ganz verstrichen, während sie an den Rändern normalen Umfang und Grösse haben. Sind im Bereich der normalen Negerhaut die basalen Epithelzellen dicht mit feinsten Pigmentkörnchen vollgepfropft, so tritt das Pigment an Teilen der Haut, welche im ersten Stadium des Schwarzwerdens sind, in Form sehr zierlicher schwarzer Fasern auf, welche vereinzelt oder an schon dunkleren Stellen dichter, im Bereiche der tieferen Epithelschichten der Epidermis zwischen den Zellen derselben liegen. Sie dringen von der Cutis her in das Epithel ein, den Intercellulargängen folgend, verästeln sich, oft mehrfach, in immer feinere, deutlich varicöses Aussehen darbietende Ausläufer endend und reichen etwa bis zur Mitte der Epidermis. Im Stratum granulosum fehlen sie. Verfolgt man sie gegen die Cutis, so werden die feinen Fäserchen immer stärker und scheinen nicht selten in der Cutis oder auch noch im Epithel dadurch, dass sie in andere Schnittebenen umbiegen, zu enden. Häufig gelingt es aber auch, die Fasern bis zu Pigmentzellen zu verfolgen, die auf der Grenze von Cutis und Epidermis oder schon in den tiefsten Lagen der Epidermis liegen. Alle diese feinen, im Epithel auftretenden schwarzen Fäserchen, sind also Ausläufer sehr zierlicher und vielfach verästelter Pigmentzellen, die entweder noch in der Cutis liegen oder aus dieser stammen. Die Grösse der

Ausläufer, wie der Zellen überhaupt, schwankt erheblich. Ausnahmslos sind die Ausläufer, den Zellkörper oft um das Zwanzigfache und mehr übertreffend, gegen das Epithel gerichtet, nie zentralwärts gegen die Cutis. Sie bilden untereinander keine Anastomosen und enthalten das Pigment in verschiedener Menge, während im Zentrum der Zelle meist der pigmentfreie Kern sichtbar ist. Ausser diesen sternförmigen Pigmentzellen finden sich in zweiter Linie nicht oder nur wenig verästelte Pigmentzellen in den oberen Schichten der Cutis, meist in der Nähe der Epidermis. Da sie mit Pigment vollgepfropft sind, wird der Kern in der Regel nicht sichtbar. Einige wenige enthalten nur spärliche Pigmentkörnchen, so dass es aussieht, als ob hier die Pigmentbereitung erst begonnen hätte. Scheinbar freie Pigmentklümpchen in der Cutis erweisen sich unter scharfen Linsen nicht als solche. Daneben findet sich Pigment auch in Epithelzellen, in Form feinster Körnchen im Protoplasma verstreut oder eine Kappe um den Kern bildend, der seinerseits immer pigmentfrei bleibt. Diese pigmenthaltigen Retezellen finden sich ziemlich regellos in verschiedenen Schichten des Stratum germinativum, aber immer nur dort, wo die Zahl der basalen, schwarzen Fasern schon erheblicher ist. Ihr Auftreten ist immer sekundär, es folgt auf das der schwarzen Fasern.

An den Rändern des transplantirten Hautstückes, wo sich Pigmentzellen und deren Ausläufer innerhalb des Epithels finden, hat das Epithel normale Beschaffenheit und Dicke. Gute Kernfärbung. Die basalen Cylinderzellen enthalten einen Kern mit einem stärkeren Chromatingerüst als die Riffzellen der oberen Schichten. Hin und wieder finden sich in den tieferen Schichten Kernteilungsbilder.

Die Zellen im Zentrum sind schlecht ernährt und degenerirt, der Epithelsaum dünn und die Zellen abgeplattet. Die Differenzirung zwischen basalen und Riffzellen ist wenig ausgesprochen. Oft ist die Kernfärbung undeutlich und schwach und nicht selten finden sich Vacuolen in den Zellen. Kernteilungsbilder fehlen.

2. Weisse Haut auf Neger, nach 8 Wochen excidirt.

Völlig weisse Haut ist nirgends mehr zu sehen. Rete Malpighi, Hornschicht und Cutis ähnlich wie oben. Dagegen sind die dem Epithel angelagerten oder in dasselbe eingedrungenen Pigmentzellen und ihre Ausläufer weit zahlreicher. Die basalen Zellen des Rete werden von einem dichten Netz schwarzer Fasern umsponnen, deren Verästelungen sich bis zur Mitte desselben verfolgen lassen. Nicht selten kann man knopfförmige Endigungen der feinen, varicösen Ausläufer oder Eindringen derselben in die Epithelzellen konstatiren. Die Ausläufer sind immer gegen die Peripherie gerichtet. Gegen die Cutis gerichtete Pigmentzellen, sowie Anastomosen von solchen fehlen. Die in den oberen Schichten der Cutis liegenden, nicht verzweigten Pigmentzellen sind zahlreicher vorhanden. Hin und wieder finden sich abgeschnürte Epithelzapfen in der Cutis, welche in ihrem Bau an den Charakter der Epithelperlen mit Verhornung, wie bei Carcinom der Haut erinnern. Die Pigmentablagerung in den Epidermiszellen hat erheblich zugenommen, fast keine Zelle ist pigmentfrei. In den unteren Schichten der Epidermis ist das Pigment in Form feinster Körnchen über das Protoplasma verstreut; in den Stachelzellen bildet es häufig einen Kranz um den Kern oder sitzt ihm in Form einer Kappe auf. Der Kern ist auch hier pigmentfrei.

Das innerhalb der Epithelzellen auftretende Pigment ist also durch Ueberwandern aus den Ausläufern der Pigmentzellen oder durch ein Eindringen derselben in den Epithelzellen abgelagert.

Die Fortsätze der Pigmentzellen enden auf zweierlei Weise.

Entweder endet der Ausläufer, im oberen Teil sich umbiegend, in einer knopfförmigen Anschwellung. Eine in seiner Nähe befindliche Epithelzelle enthält dann eine Menge feiner Pigmentkörnchen, die in Form eines Zerstreungskegels von dem Ausläufer auszugehen scheinen, wie wenn das Knöpfchen geplatzt seinen Inhalt in die Epithelzelle eingestreut hätte.

Oder (der häufigere Modus): Der Ausläufer schmiegt sich der Epithelzelle an. Sein Ende zerfliesst und löst sich in Körnchen

auf, welche im Protoplasma der Zelle liegen. Die Epithelzelle scheint aktiv die Bestandteile des schwarzen Ausläufers in sich aufzunehmen analog der Phagocytosis. Die Cutis der transplantirten Haut ist reichlich von jugendlichen Bildungszellen durchsetzt. Auch zahlreiche Leukocyten, aber nie grössere Anhäufungen bildend und neugebildete Gefässe sind vorhanden. Die Cutis ist also der Sitz intensiver Neubildung.

3. Weisse Haut auf Neger, nach 12 Wochen excidirt.

Differenzirung in der Farbe ist makroskopisch nicht mehr zu erkennen. Mikroskopisch zeigt sich das Pigment am dichtesten in den tiefen Lagen der Epidermis, die hier befindlichen Zellen vollständig ausfüllend. Die verästelten, in die Epidermis eindringenden Zellen sind jetzt viel weniger deutlich, als in den früheren Präparaten, weil sie und ihre Ausläufer durch den Pigmentgehalt der basalen Zellen verdeckt sind. Die Cutis ist härter und das zellige Infiltrat geringer, wenn auch die Zahl der vorhandenen Bindegewebszellen und Fibroplasten diejenigen der normalen Cutis noch erheblich übersteigt.

4. Schwarze Haut auf Weissen, nach 6 Wochen excidirt.

Das Rete Malpighi ist völlig pigmentfrei. Die Cutis enthält reichlich Leukocyten und Wanderzellen, beide mit Pigment beladen. Auf der Grenze zwischen Cutis und Epidermis findet man ähnliche Zellen wie oben, deren Fortsätze sich zwischen den Epidermiszellen verfolgen lassen. Sie scheinen zu verschwinden, weil nicht genügend differenzirt.

5. Pigment der Negerhaut.

Die normale Haut des erwachsenen Negers enthält mit Ausnahme der vola manus, planta pedis und mamilla reichlich Pigment in der Cutis und Epidermis. Am stärksten pigmenthaltig sind die tiefsten Lagen des Rete, besonders die basalen Cylinderzellen. Aber auch der übrige Teil des Rete enthält Pigment. Alle Stachel-

zellen sind wie bestäubt. In den oberen Schichten des Rete und in der Hornschicht liegen vereinzelte grössere Pigmentkörner.

Die Hauptzufuhr und Bildungsstätte des Pigmentes ist in den untersten, also lebenskräftigsten Zelllagen des Rete, dem Stratum germinativum zu suchen. Bei der Zellteilung wird einer jeden der sich abschnürenden Zellen eine Anzahl Pigmentkörnchen mitgegeben. Die Körnchen bleiben so lange als Organismen in den Zellen erhalten, als die Retezellen lebensfrisch sind. Mit ihrem Vorrücken gegen die Hornschicht, wenn die Zelle allmählich abstirbt, sich abplattet und den Kern verliert, gehen auch die Pigmentgranula zu Grunde und sintern zu grösseren Körnchen zusammen.

An den Einstülpungen der Epidermis in die Cutis begleitet das Pigment die Retezellen nur eine kurze Strecke weit, Talg- und Schweissdrüsen bleiben pigmentfrei. Vom Haar ist nur ein Teil der äusseren Wurzelscheide des Follikels, die Matrix, der Haarschaft und die Papille pigmentirt.

In der Cutis ist das Pigment ähnlich verteilt, wie in der transplantirten Haut; in den Papillen, den obersten Schichten der Lederhaut und entlang den Gefässen des subpapillaren Netzes finden sich pigmenthaltige Zellen. Diese sind entweder rund als stark gefüllte Pigmenthäufchen, an denen ein Kern nur schwer nachzuweisen ist, oder als fein verästelte Zellen mit bläschenförmigem Kern vorhanden. Es ist wahrscheinlich, dass die Pigmentzellen mit Ausläufern in der Haut von Negerembryonen oder Säuglingen kurz nach der Geburt aufgefunden werden könnten; denn erst spät wird die anfangs helle Haut dunkler. *Karg* denkt sich nämlich die Pigmenteinwanderung ähnlich wie die bei der transplantirten Haut. Dafür sprechen auch die schönen und grossen Pigmentzellen in dem Haar des Negers, deren Verhältnis zum Epithel genau dasselbe wie bei der transplantirten Haut ist. Ein gewaltiges, weit sich verzweigendes Netz von Ausläufern schieben sie weit zwischen die Zellen des Haarschafts hinein, die sich ihrerseits aus diesen Ausläufern mit Pigment beladen. In den Papillen des Haares finden sich ziemlich zahlreiche Bindegewebs-

zellen, meist ohne Ausläufer, die Pigment in Körnern oder in grösseren Schollen enthalten. Die Beziehung dieser Pigmentzellen zu den zentralen Gefässen der Papille ist auch hier nicht zu verkennen.

In den hellen Hautpartieen des Negers, vola manus, planta pedis und mamilla findet man die Zellen des Rete fast vollständig pigmentfrei. Auch die basalen Zellen enthalten nur selten gelbbraunes Pigment. Wo Pigment in denselben reichlicher auftritt, liegen auch einzelne pigmenthaltige Zellen in der Cutis. Einzelne Fasern dringen in die Epidermis ein und verlieren sich im Epithel. *Riehl*, von welchem diese letzte Beobachtung aus den hellen Hautpartieen des Negers stammt, lässt die Fortsätze der Pigmentzellen — oder Chromatophoren, wie sie *Leydig* und *Ehrmann* nennen — innerhalb von Epithelien, an welche sie ihr Pigment abgeben, enden. Er nennt diesen Vorgang auch eine Art Phagocytosis. Der lebenden Epithelzelle kommt nämlich, wie *Stricker* am Epithel der Hornhaut erkannt hat, bis zu einem gewissen Grad Beweglichkeit zu. Dadurch sind sie befähigt, sich an sie anlagernde fremde Körper zu umfliessen und in sich aufzunehmen. Das Pigment wird nach *Riehl*'s Meinung dann noch weiter von der Epithellzelle zu Bestandteilen ihres eigenen Organismus assimilirt. Während nun der Ausläufer an seinem Ende von der Epithelzelle aufgezehrt wird, strömt infolge der in jeder Zelle vorhandenen Plasmaströmung Material von dem Körper der Pigmentzelle nach, bis dasselbe erschöpft ist. Während ihm nun die Abstammung der Wanderzellen aus dem mittleren Keimblatt als sicher gilt, ist Natur und Ort, wo die Pigmentzellen das Pigment bereiten und sich damit beladen, unsicher.

Ob den Pigmentzellen, als jugendlichen Zellformen und Abkömmlingen der in energischer Gewebsneubildung begriffenen Cutis, wie in der transplantirten Haut zu sehen ist, sogenannte aktive Beweglichkeit zukommt, ist fraglich; möglicherweise ist die Wanderung der Chromatophoren auch nur ein passiver Vorgang in der Richtung des verminderten Widerstandes gegen die Oberfläche. Dann würden sie in die Intercellulargänge hinein-

gepresst. — *Karg* kam mit *Aeby* zur Ueberzeugung, dass die Zufuhr von Pigment durch Zellen und dessen Abgabe an die Retezellen nicht bloss als »Färbung«, sondern als ein Vorgang von hervorragender Bedeutung für die Ernährung der letzteren aufgefasst werden muss und begründet dies damit, dass so lange in der transplantirten weissen Haut die Pigmentzellen fehlen, die Ernährung ungenügend sei und deshalb Degeneration eintrete, welche Zustände sich ändern, sobald die Pigmentzellen eintreten. Ferner ist bei Erkrankungen der Haut, Leukopathia syphilitica und Vitiligo die Oberhaut weiss, dünn, glatt und glänzend. Das Haar bei Albinos ist zart, dünn und kurz. Als dritte Begründung führt er den Nachweis einwandernder Bindegewebszellen auch in der schwarzen, auf Europäer angeheilten Haut an.

Die Wucherungsvorgänge im Epithel bei Epithelialcarcinomen, kleinen Papillomen der Haut, breiten und spitzen Condylomen scheinen ihm in analoger Weise durch Bindesubstanzzellen bedingt, nachdem man im Krebsstroma verzweigte, in die Epithelzapfen eindringende Zellen und in den Papillomen den verästelten Pigmentzellen »absolut analoge Gebilde« entdeckt hat, welche von den Pigmentzellen nur durch den Gehalt von weissen (im Präparat rotgefärbten Granula) unterscheiden und zum teil mit *Ehrlich*'s Mastzellen identisch sein sollen.

Die Zellgranula fasst *Altmann,* welchem es gelungen ist, sie in jeder Zelle nachzuweisen, als die Urform der organischen Materie auf und glaubt die vegetativen Vorgänge des Zelllebens an sie, welche er deshalb Bioblasten nennt, gebunden. Nun hält es *Karg* für naheliegend, die Pigmentgranula für schwarz gefärbte *Altmann*'sche Zellgranula aufzufassen und hat dann nur noch eine Frage, wo und wie diese Pigmentgranula innerhalb der Chromatophoren entstehen, zu beantworten, um die Pigmentbildung in der Haut zu erklären. Da der Neger kein besonderes Organ für Pigmentbereitung besitzt, so ist es nach *Karg* höchst wahrscheinlich, dass die Bereitung des Pigmentes in der Haut selbst und zwar in der gefässreichen Schicht der Cutis vor sich geht.

Denn dort finden sich alle Uebergänge von der pigmentlosen Bindegewebszelle bis zu den stark mit Pigment gefüllten.

Chromatophoren aber finden sich nur in den oberen Schichten der Cutis, welche das subpapillare Gefässnetz enthalten, dann in den gefässhaltigen Papillen, endlich in der Haarpapille. Verführerisch ist es, Hæmoglobin als die Quelle des Farbstoffes anzunehmen, besonders auch weil eine Reihe von Autoren, darunter namentlich *Virchow,* einen Teil des Körperpigmentes daher leiten. *Ehrmann* sieht es für das Pigment der Amphibien als bewiesen an. Nimmt man Hæmoglobin als die Quelle, so muss an einen komplizirten chemischen Vorgang, der nur an die Zellen gewisser Bezirke der Haut, bei einigen Menschenrassen intensiver, gebunden ist, gedacht werden; dass etwa das Hæmoglobin der Neger anders zusammengesetzt wäre, ist doch nicht sehr wahrscheinlich.

Indessen erscheint es *Karg* wahrscheinlicher, dass in der schwarz werdenden Haut die früher ungefärbten Granula der Chromatophoren aus noch unbekannten Gründen eine schwarze Färbung annehmen, dass dieser Vorgang allerdings wohl mit der Blutzufuhr zusammenhängt, dass er aber nicht als ein einfaches Zerfallen roter Blutkörperchen in Pigmentkörner aufgefasst werden kann.

Bei der normalen Pigmentbildung schon wurde erwähnt, dass diejenigen Autoren, welche hauptsächlich um die Erforschung des Hautpigmentes bei Morbus Addisonii sich Verdienste erwarben, fast völlig übereinstimmen sowohl mit denjenigen, welche wie *Karg* an normal pigmentirten Menschen Untersuchungen anstellten, als mit denjenigen, welche wie *v. Kölliker* sich der Erforschung des Pigmentes der Oberhautgebilde überhaupt, namentlich bei den verschiedenen Tierspezies widmeten.

Ueberall wurden pigmenthaltige, verschieden geformte Bindegewebszellen entdeckt, welche ihr Pigment an das Epithel abgaben, so dass letzteres also nur sekundär pigmentirte Zellen enthält. Eine primäre Pigmentbildung im Epithel weisen alle neuern Autoren, welche die sternförmigen Pigmentzellen kennen, mit Entschiedenheit von der Hand.

Es bedarf deshalb bei Erledigung dieser Frage nur noch kurzer Hinweise auf die Resultate, welche die zum teil schon genannten Autoren speziell bei ihren Untersuchungen über Bronzehaut gefunden haben, und dabei herausgekommener wenig wesentlicher Differenzen.

So spricht sich *Nothnagel* folgendermassen aus: »Anzunehmen ist bei der vollständigen anatomischen und histologischen Uebereinstimmung der geschilderten Verhältnisse bezüglich der Pigmentbildung der normalen Haut einerseits, andererseits der Pigmentirung bei Morbus Addisonii, Gravidität, Phthisis und Carcinom, dass der Vorgang dort wie hier der gleiche ist.«

Dies wird von *v. Kölliker* (Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie 1887, S. 717) bestätigt, wenn er sagt: »Zum Schluss die Bemerkung, dass wahrscheinlich auch pathologische Pigmentirungen von Oberhautgebilden dieselben Verhältnisse zeigen werden, wie die normale Färbung und kann ich für diese Annahme schon jetzt Beobachtungen über zwei Fälle von Nævi pigmentosi anführen, die später veröffentlicht werden sollen.«

Riehl findet ausserdem noch Veränderungen an den Gefässwandungen selbst und an ihrer Umgebung. Die Adventitia fast aller Gefässe an den pigmentirten Teilen war mit zahlreichen zelligen Elementen erfüllt. Am deutlichsten war diese Veränderung im Stratum vasculosum subpapillare, aber auch an den aufsteigenden Gefässbündeln der Cutis und an dem tieferen Gefässnetz war sie nachzuweisen. Die Media war bei grösseren Arterienstämmen stellenweise verdickt. Die Intima war unverändert.

Rote Blutkörperchen fanden sich in verschiedener Menge in deren Umgebung. »An einzelnen Punkten waren dieselben zwischen den Bindegewebsfibrillen und im Infiltrate nur vereinzelt, an anderen Stellen in grösserer Menge anzutreffen. Um andere Gefässe endlich fanden sie sich in Form kleiner Blutkuchen zusammengehäuft und bildeten hämorrhagische Herde, welche manchmal das betreffende Gefäss ringförmig umfassten oder einen Teil seiner Peripherie umgaben und manchmal solche Grösse erreichten,

dass man sie an den Schnitten mit freiem Auge wahrnehmen konnte u. s. w.«

»Am häufigsten waren diffuse Blutungen zu konstatiren, welche sich namentlich an der Grenze des subcutanen Gewebes oft weithin in das Bindegewebe und Zellgewebe erstreckten.«

»Nach dem Auffinden von freiem Blut im Gewebe und von pigmenthaltigen beweglichen Cutiszellen in unmittelbarer Nähe der Hämorrhagieen kann es nunmehr keinem Zweifel unterliegen, dass die Cutiszellen ihren Farbstoff den freigewordenen Blutkörperchen entnehmen, und dass somit der Nachweis der Abstammung des Pigmentes in der Epidermis vom Blutfarbstoff erbracht ist.«

»Ebenso zeigen die vorgefundenen Hämorrhagieen und Gefässveränderungen uns den Weg, auf welchem der Blutfarbstoff aus dem Lumen der Gefässe in die Cutiszellen gelangt, da ja unzweifelhaft die Erkrankung der Gefässe die Möglichkeit des Blutaustrittes bedingt und wir thatsächlich in unmittelbarer Nähe der Hämorrhagieen die Gefässwandungen immer verändert finden.«

v. Kahlden bemerkt diesen von *Riehl* geschilderten Befunden gegenüber, dass er nach den von ihm selbst untersuchten Fällen eine Peri- und Mesarteriitis, sowie Thrombose und Blutungen aus kleinen Gefässen für keine konstanten Befunde erklären könne und macht darauf aufmerksam, dass es *Riehl* nie gelang, unzweifelhafte Zwischenstadien zwischen den Hämorrhagieen in der Nähe der Gefässe und der schliesslichen Pigmentirung des Rete nachzuweisen, da er nur Blutkörperchen haltige Zellen in der Adventitia und fertige Pigmentzellen, niemals aber weder freies Blutpigment noch innerhalb von Cutiszellen Reste von roten Blutkörperchen gefunden zu haben angibt.

Der mikroskopische Befund unserer Präparate kann die Bedenken *v. Kahlden*'s nur bestätigen.

Nothnagel legt nach dem Vorgange *v. Recklinghausen*'s auf den rotbraunen oder goldgelben Farbenton ein besonderes Gewicht, weil derselbe dem amorphen Pigment, welches zweifellos hämatogenen Ursprungs ist, eigentümlich ist und sieht darin einen

stützenden Beweis für die Ansicht, dass auch bei Morbus Addisonii das Pigment vom Blutfarbstoff abstammt.

v. Kahlden hat nun die Beziehungen der pigmentirten Cutiszellen zu den Gefässen näher untersucht und kam zu folgendem Resultat: Die in den tieferen, unter der Papille gelegenen Teilen der Cutis so zahlreichen Züge von Pigmentzellen scheinen darauf hinzuweisen, dass nicht etwa innerhalb der Papillen erst eine Aufnahme des Pigmentes aus den Blutgefässen stattfindet, sondern dass dieser Vorgang hauptsächlich in den tieferen Teilen sich abspielt und dass in der Papille die Zellen nur eine Zeit lang verweilen, ehe sie ihr Pigment an die Retezellen abgeben, und dass nur infolge dieses Verweilens dort eine grössere Ansammlung der Pigmentzellen um das in der Mitte der Papille verlaufende Gefäss erfolgt, bedingt durch rein mechanische Momente.

Wie man sich erinnern wird, konnte in unsern Präparaten von der äusseren Haut und was von besonderer Wichtigkeit ist, auch von der Wangenschleimhaut, wenn auch hier weniger deutlich ausgesprochen, die Pigmentirung der Epithellzellen und das Lageverhältnis der pigmenthaltigen Bindegewebszellen zu denselben fast bis in's Einzelne ebenso beobachtet werden, wie das in den *Karg*'schen Untersuchungen beschrieben wurde. Es ist also unsere Untersuchung im Stande, *Nothnagel*'s, *v. Kölliker*'s und *v. Kahlden*'s Ansicht von der Uebereinstimmung der normalen und pathologischen Pigmentbildung auf's Neue zu bestätigen.

Karg's Hypothese, dass die Pigmentbildung gleichbedeutend ist mit gesteigerter Ernährung der Hautgebilde, kann wenigstens nicht widerlegt werden.

Denn, konnte auch keine Kernteilungsfigur aufgefunden werden, so ist doch vielleicht die Entdeckung von Epithelperlen geeignet, die Ansicht zu stützen, dass die Epidermis in mehr als genügendem Ernährungszustande sich befindet. Bringt man damit die im Sektionsprotokoll erwähnte kräftige Entwickelung des subcutanen Fettpolsters, wovon auch sonst häufig berichtet wird, in Zusammenhang, so könnte man versucht sein, die Hautpigmentation bei Morbus Addisonii auf eine Ernährungsanomalie der

Haut zurückzuführen, welche an gewissen, der Luft und dem Licht ausgesetzten, also wohl begünstigten Stellen noch besonders stark zu Tage tritt. Damit würde man aber wieder auf jene unbestimmte Hypothese von der Erkrankung gewisser, der Ernährung dienender Fasern des Sympathicus hinauskommen, welche anzunehmen wir uns nach dem Gesagten ohne überzeugende Gründe nicht gerne entschliessen möchten.

Wir müssen uns also darauf beschränken, mit *Karg* die Pigmentbildung in das unter dem Epithel gelegene Bindegewebe zu verlegen, und die Frage nach dem Zusammenhang mit der Nebennierenerkrankung dahingestellt sein lassen.

Litteratur.

A. Allgemeine Litteratur über Morbus Addisonii.

1) *Addison,* On the constitutional and local effects of disease of the supravenal capsules. London 1855.

2) *Averbeck,* Die Addison'sche Krankheit. Erlangen 1869.
(Siehe hier auch die frühere Litteratur.)

3) *Riesel,* Zur Pathologie des Morbus Addisonii. Deutsches Archiv für klin. Medizin 1870. 7. Band.

4) *Merkel* in *Ziemssen*'s Handbuch. Bd. VIII, 2.

5) *Kahlden* in *Virchow*'s Archiv, letzter Band.

B. Spezielle Litteratur über Pigmentbildung.

a) Pigmentbildung in den Hautgebilden im Allgemeinen.

1) *v. Kölliker,* Würzburger naturwissenschaftliche Zeitschrift 1860. Bd. I.

2) *Langerhans* in *Virchow*'s Archiv 1868. Bd. XLIV, S. 325.

3) *Eberth,* Archiv für mikroskop. Anatomie 1870. Bd. VI, S. 223.

4) *Leydig,* Die in Deutschland lebenden Saurier 1872.

5) Derselbe, Ueber die allgemeine Bedeckung der Amphibien im Archiv für mikroskopische Anatomie 1876.

6) *Schöbl,* Archiv für mikroskop. Anatomie 1872 und 1876.

7) *Kerkert,* Archiv für mikroskop. Anatomie 1877. Bd. XIII.

8) *Riehl,* Vierteljahrschrift für Dermatologie und Syphilis 1884. S. 33.

9) *Ehrmann,* ebenda 1885 und 1886.

10) Derselbe, Sitzungsberichte der Wiener Akademie. Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse. Heft 3, S. 165.

11) *Aeby*, Die Herkunft des Pigmentes im Epithel. Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften 1885. Nr. 16, S. 273.
12) *Waldeyer* im Handbuch der Augenheilkunde von *Gräfe* und *Sämisch*. Bd. I, S. 234.
13) Derselbe in *Virchow*'s Archiv. Bd. LII, S. 319.
14) *Weber*, Studien über Säugetiere. Jena 1886.
15) *Ribbert*, Beiträge zur Anatomie der Hautdecken von Säugern. Archiv für Naturgeschichte. Bd. LXXVIII.
16) *Schwalbe*, Archiv für mikroskop. Anatomie. Bd. LXVIII.
17) *Krause*, Lehrbuch.
18) *Cybulsky*, Nervensystem der Schnauze und Oberlippe vom Ochsen. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie Bd. XXXIX.
19) *Elsässer*, Inauguraldissertation. Berlin 1886.
20) *Altmann*, Studien über die Zelle. 1886.
21) Derselbe, Festschrift für *C. Ludwig*. 1887.
22) *v. Kölliker*, Zeitschrift für wissenschaftl. Zoologie. Bd. XLV, Nr. 4, S. 712—720.
23) Derselbe, Sitzungsberichte der Würzburger physikal.-medizin. Gesellschaft 1887. Nr. 5, S. 62.
24) *Karg*, Anatomischer Anzeiger 1887, Nr. 12.
25) Derselbe, Studien über transplantirte Haut im Archiv für Anatomie und Physiologie, herausgegeben von *His*, *Braune* und *Du Bois-Reymond*. 1888. Anatom. Abteilung Heft V.
26) *R. Krause*, Inauguraldissertation 1888.

b) Pathologische Pigmentbildung in der Haut, speziell bei Bronzehaut.

1) *Averbeck*, Die Addison'sche Krankheit. Erlangen 1869, S. 31, 68 und 111.
2) *Burger*, Die Nebennieren und der Morbus Addisonii, 1883.
3) *Riesel* im Archiv für klin. Medizin. Bd. 7, S. 34—66.
4) *Demiéville*, Deux cas de Maladie d'Addison. Revue de la Suisse romande Nr. 9.
5) *Riehl*, Vierteljahrschrift für Dermatologie und Syphilis 1884.
6) Derselbe, Zur Pathologie des Morbus Addis. Zeitschrift für klin. Medizin 1886. Bd. X, S. 521—530.
7) *Nothnagel*, Zur Pathologie des Morbus Addis. Zeitschrift für klin. Medizin 1885. Bd. IX, Nr. 3 und 4, S. 195.
8) *S. de Jager* in *Virchow*'s Archiv 1885. Bd. CI, S. 193.
9) *Renaut*, Pigment de la peau dans la maladie d'Addison. Gazette hebdom. de Médecine et de Chirurgie 1885. Nr. 40.
10) *Kahlden* in *Virchow*'s Archiv, letzter Band.
11) *Gussenbauer*, ebenda. Bd. LXIII.
12) *v. Kölliker*, Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie 1887. S. 717 Schluss.
13) Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. X, S. 205.
14) *Marowski*, ebenda. IV, 5, 6. S. 465.
15) *Waldeyer* in *Virchow*'s Archiv. Bd. LIII, 4. S. 533.
16) *Lewin*, Ueber Morbus Addisonii, mit besonderer Berücksichtigung der eigentümlichen Pigmentation der Haut. Charité-Annalen X, S. 630—726.
17) *Ziegler*, Lehrbuch der pathol. Anatomie. Bd. I und II.

II. Die Beteiligung des Sympathicus insbesondere des Ganglion semilunare.

Schon *Addison* hat die Vermutung ausgesprochen, dass gewisse Symptome, namentlich die hochgradige Prostratio virium mit einer Erkrankung des Sympathicus und des den Nebennieren benachbarten Ganglion semilunare zusammenhängen möchte.

Während dann *Averbeck*, wie schon oben angeführt, auf pag. 31 ausdrücklich die Erkrankung des sympathischen Nervensystems als einen unwesentlichen Sektionsbefund anführt und alle die schweren Symptome der »spezifischen Anämie« zuschreibt, hat sich eine sehr ansehnliche Reihe von Autoren *Addison*'s Auffassung angeschlossen, so *Oppolzer* (Klinischer Vortrag über *Addison*'sche Krankheit. Wiener medizin. Wochenschrift 1866, Nr. 81), *Bamberger* (Krankheiten des chilopoët. Systems 1864. 2. Aufl., S. 662) und *Virchow*.

Rossbach (*Virchow*'s Archiv, Bd. L, 4. Heft und Bd. LI, 1. Heft 1870 und Verhandlungen der physikal.-medizin. Gesellschaft in Würzburg. Neue Folge II, 1. und 2. Heft) geht, wie *Merkel* (in *Ziemssen*'s Handbuch, S. 289) erwähnt, noch bedeutend weiter, indem er fussend auf einen Fall, der mit schweren Nervenerscheinungen, Pachydermie und Bronzehaut lethal verlief und keine Nebennierendegeneration ergab, den ganzen Komplex der *Addison*'schen Erkrankung dem gesammten Nervensystem überträgt und die Beziehung zu den Nebennieren als einen ganz dunklen Punkt bezeichnet.

Riesel hat, wie schon oben im Eingang kurz angedeutet, die Ansicht, welche in der Hauptsache auch *Merkel* teilt, vertreten, dass es sich um eine Läsion des sympathischen Nervensystems ex contiguitate von den Nebennieren aus handelt, dass dadurch eine entzündliche Wucherung des die Nervenfasern und Ganglienzellen umspinnenden Bindegewebes mit den daraus resultirenden Folgezuständen zu Stande käme. Daraus entstände eine Lähmung der im Sympathicus verlaufenden vasomotorischen Fasern und eine fehlerhafte Blutverteilung, der alle Erscheinungen der Anämie

und Ernährungsstörung samt Bronzehaut und einer sekundären Bluterkrankung zur Last zu legen seien.

Ferner erklärt sich für die Sympathicustheorie und zwar sehr bestimmt *v. Kahlden* auf Grund der von ihm studirten Litteratur, namentlich aber auf Grund einer sehr sorgfältigen Untersuchung zweier Fälle von Morbus Addisonii, welche er in seiner Arbeit (*Virchow*'s Archiv, letzter Band) veröffentlicht hat. Er sucht zunächst an der Hand der Litteratur die direkte Beziehung der Nebennierenerkrankung zum Morbus Addisonii auszuschliessen, ohne ihr deshalb alle ätiologische Bedeutung zu nehmen.

Bekanntlich wurde *Brown-Séquard* (Archiv général 1856), welcher aus seinen Experimenten den Schluss zog, dass die Nebennieren lebenswichtige Organe seien, welche die Funktion hätten, Pigment auszuscheiden und zu zerstören, durch die Versuche von *Harley* (British and Foreign med. chir. Review 1858), *Gratiolet* (Comptes rendus 1856, pag. 468), *Philipeaux* (Comptes rendus 1856, pag. 904 und 1155) und *Schiff* (L'Imparziale 1863, März) vollständig widerlegt.

Ferner gelang es *Nothnagel* (Zeitschrift für klin. Medizin I, S. 77), welcher an 153 Tieren experimentirte, nicht ein einziges Mal durch Quetschung der Nebennieren und dadurch bedingte chronische Entzündung Störung des Allgemeinbefindens oder abnorme Pigmentirung hervorzubringen.

Lewin (Ueber Morbus Addisonii mit besonderer Berücksichtigung der eigentümlichen Pigmentation der Haut. Charité-Annalen X, S. 630—726) stellt 285 Fällen, die während des Lebens den Symptomkomplex des Morbus Addisonii dargeboten und bei denen die Nebennieren durch die Sektion als erkrankt nachgewiesen wurden, 44 Beobachtungen gegenüber, wo die Bronzehaut während des Lebens fehlte, die Nebennieren aber bei der Sektion verändert waren und 85 Mitteilungen von Sektionen, welche die Nebennieren intakt erwiesen bei Personen, welche im Leben deutlich Bronzefärbung gezeigt hatten.

Martini (Comptes rendus 1856, pag. 1052) beobachtete Fehlen beider Nebennieren bei einem vierzigjährigen Mann und *Kent*

Spender (British med. Journal 1858) machte dieselbe Erfahrung bei einer 53jährigen Frau, *Fletscher* (Assoc. Med. Journal 1856) fand Mangel beider Nebennieren bei einer 37jährigen Frau, während andererseits in dem Fall von *Schet* (Presse méd. 1878, No. 21) die Nebennieren bei einem 39jährigen Mann fehlten, der nach voraufgegangener Malaria an Bronzehaut gelitten hatte.

v. Kahlden legt der Nebennierenerkrankung eigentlich nur insofern Wichtigkeit bei, als die Nebennieren in der Nähe des Plexus coeliacus liegen. Er findet es dann auch natürlich, dass die Symptome des Morbus Addisonii sich viel häufiger zu Tuberkulose der Nebennieren, als zu andern Erkrankungen, speziell Carcinom gesellen, weil der tuberkulös-entzündliche Prozess viel früher auf das genannte Ganglion übergreifen muss als Carcinom, dessen Wirkung lange nur in Druck besteht.

Dass übrigens auch letzterer allein im Stande sein kann, die *Addison*'sche Krankheit hervorzurufen, scheinen einige bei *Kahlden* erwähnte Sektionsbefunde zu beweisen, bei welchen die Bronzehaut auf eine das Ganglion einengende und drückende Ursache zurückgeführt werden konnte, ohne dass an den Nebennieren irgend eine Veränderung nachweisbar war. So berichten *Aran* (Gaz. des hôp. 1846) und *Bell Fletscher* (British Medic. Journal 1857) über Erkrankung des Pankreas, die durch Kompression der Bauchganglien Ursache der Bronzekrankheit wurde.

Nieszkowsky (Gaz. des hôp. 1867) beobachtete einen Fall von ausgedehnter Lymphdrüsenschwellung mit Bronzehaut. Bei der Sektion zeigten sich die Nebennieren ganz gesund, aber um die Bauchspeicheldrüse und namentlich um den Plexus coeliacus herum lagen grosse Lymphdrüsenpackete, so dass in diesem Fall der Morbus Addisonii wahrscheinlich als Folge des Druckes der vergrösserten Drüsen auf das Ganglion semilunare anzusehen war.

Die Hauptstütze für seine Auffassung findet *v. Kahlden* jedoch in dem mikroskopischen Befund der zwei von ihm selbst genau untersuchten Fälle, bei welchen er folgende Veränderung an den Semilunarganglien entdecken konnte:

In beiden Fällen waren in den käsig degenerirten Nebennieren Tuberkelbacillen mikroskopisch nachgewiesen worden.

In beiden Fällen findet er am Semilunarganglion einen Pigmentreichtum der Ganglienzellen und deutet diesen als den »Ausdruck einer Atrophie, einer Pigmentatrophie, wie sie namentlich auch am Herzen vorkommt«.

Die auffallendste Veränderung am linken Semilunarganglion des Falles *Probst* fand sich an den Gefässen, nämlich ausgesprochen hyaline Degeneration der Wandung kleinerer Arterien. An anderen, nicht hyalin degenerirten Gefässen dazwischen fand sich als charakteristische Veränderung: Austritt weisser Blutkörperchen aus dem Gefässlumen und Bildung kleinzelliger Infiltrationsherde in der Adventitia der Gefässe und in deren Umgebung. An den im Zwischengewebe verlaufenden Nervenfasern waren Veränderungen, namentlich auch ein abnormes Verhalten gegen Tinktionsmittel nicht bemerkbar.

Rechts fand sich hochgradige Verdickung der Gefässwand mit Verengerung, bezw. Verschluss des Lumens und der pathologische Prozess unterschied sich durch das Fehlen der kleinzelligen Herde und der hyalinen Degeneration der Gefässwand sehr wesentlich von dem im linksseitigen Ganglion semilunare derselben Leiche.

Ferner fand sich Verdickung der Kapseln der Ganglienzellen, vereinzelte kleine Blutungen in der Peripherie, Reste von älteren Blutungen, Obturationen der Gefässe und Verdickungen ihrer Wand mit daran sich anschliessender Neubildung von Bindegewebe im zweiten Fall, bei welchem das histologische Verhalten des Ganglion der linken Seite ein früheres Stadium desselben pathologischen Prozesses darstellte.

In beiden Fällen nennt er die Veränderung an den Nervi splanchnici gegenüber denjenigen in den Semilunarganglien sehr geringfügig, er findet namentlich keine Degeneration der Nervenfasern, wie *Jürgens* stets beobachtet hat (Naturforscher-Versammlung Magdeburg. Berliner klin. Wochenschrift 1884, S. 824.)

Zum Schluss kommt *v. Kahlden* zur Ueberzeugung, dass die

in beiden Fällen beschriebenen anatomischen Veränderungen der Ganglien eine ausreichende Erklärung für die Störung ihrer Funktion geben und dass, wie in den meisten Fällen, der in den Ganglien sich abspielende Prozess durch den Reiz bedingt ist, welche die verkästen Nebennieren auf die Nachbarschaft ausüben. Dieser Reiz sei nicht bloss Druck, sondern auch ein chemischer. Beweisend hiefür gilt ihm der zweite Fall, in dem beide Semilunarganglien von der einen verkästen Nebenniere aus in Mitleidenschaft gezogen waren und wobei der Druck nicht wohl in Betracht kam. Fortleitung des entzündlichen Prozesses auf der Blutbahn hält er für diese beiden Fälle für zweifellos.

Nach den histologischen Befunden, welche ich in meinem Fall zu erheben Gelegenheit hatte, kann ich mich *v. Kahlden* nicht anschliessen. Die Semilunarganglien zeigten in keiner Weise Veränderungen, welche die Annahme einer schwereren Läsion derselben gestatten und es erschienen namentlich die nervösen Bestandteile derselben unverändert. Das in den Ganglienzellen enthaltene Pigment ist ein normales Vorkommnis und Erscheinungen einer Degeneration oder Atrophie der Ganglienzellen fehlten vollkommen.

Auch aus der mir zugänglichen Litteratur glaube ich ersehen zu können, dass die Auffassung, als handle es sich bei der *Addison*'schen Krankheit vorzugsweise, geschweige denn ausschliesslich, um eine Erkrankung des Sympathicus, nicht zu billigen ist.

Ich gebe im Nachstehenden eine Uebersicht über die diesbezügliche Litteratur und unterscheide folgende Gruppen:

A. Fälle von Nebennierenerkrankung ohne nachweisliche Veränderung des Plexus coeliacus oder des Sympathicus bei bestehender Bronzehaut.

B. Fälle, in denen ausser Nebennierenerkrankung auch Veränderungen am Plexus coeliacus und am Sympathicus konstatirt sind.

C. Die Fälle von Morbus Addisonii, in denen die Nebennieren intakt waren, die Krankheit aber auf eine andere, die Ganglien einengende und drückende Ursache zurückgeführt werden konnte.

D. Fälle, in denen pathologische Veränderungen am sympathischen Nervensystem gefunden wurden, ohne dass Morbus Addisonii mit Sicherheit konstatirt werden konnte.

Litteratur.

ad A.

1) *Schotte* bei *Riesel*, Zur Pathologie des Morbus Addisonii. Archiv für klin. Medizin VII, S. 44.
2) *Martineau*, De la maladie d'Addison. Paris 1864.
3) *Child*, Lancet. Febr. 1865.
4) *Chatin*, *Virchow-Hirsch*. Jahresbericht 1868.
5) *Williams*, British Med. Journal 1867.
6) *Van den Corput*, Journal de Bruxelles XII, 1868 und *Schmidt*'s Jahrbücher Bd. 142, S. 116.
7) *Herlop*, Lancet 1870, No. 23.
8) *Rossbach*, *Virchow*'s Archiv. Bd. L, 566.
9) *Wolff*, Inaugural-Dissertation. Berlin 1870.
10) *Eppinger*, Zeitschrift für prakt. Medizin, 1875.
11) *Pepper*, American. Journal of med. Sc. Jan 1877.
12) *Guermonprez*, Thèse de Paris, 1875. Zwei Fälle.
13) *Pio Foà*, Rivist. clin. di Bologn. 1879.
14) *Cacciola*, Un caso di Morbo di Addison. Gazetta medica Italiana, Provincie Venete. Ann. XXVII, No. 15.
15) *Eulenburg* und *Guttmann*, Die Pathologie des Sympathicus auf physiologischer Grundlage. Berlin 1873. Zehn Fälle.

NB. Die 14 ersten Nummern wurden *v. Kahlden*'s Arbeit entnommen.

ad B.

1) *Lobstein*, De nervi sympathici fabrica et morbis. Paris 1823.
2) *Monro*, Assoc. med. Journal 1856, No. 196.
3) *Boogard* bei *J. J. Schmidt*, Archiv für Holl. Beitr. 1869, II. 2, S. 166.
4) *Wilks*, Love groze. Med. Times and Gaz. 1858.
5) *Van Andel*, Neederl. Tijdschr. vor Geneesk 1862.
6) *Gull*, Med. Times and Gaz. 1863, Jun.
7) *Habershon*, The Lancet., 1864. Marsh.
8) *Virchow*, Geschwulstlehre. Bd. II, S. 697.
9) *Bartsch*, De morb. Addis, Inaugural-Dissertation. Würzburg 1867.
10) *Burdon Sanderson*, Med. Times and Gaz., Oct. 1868.
11) *Wolff*, Klin. Wochenschrift. Berlin 1869, Nr. 18.
12) *Kuhlmann*, Ebenda, Nr. 45.

13) *A. Fränkel,* Ein Fall von *Addison*'scher Krankheit. Inaug.-Diss Berlin 1870.
14) *Burresi,* Lo Sperimentale. 1870, pag. 521.
15) *Greenhow,* On Addisons disease. London 1866. cf. Archiv für wissenschaftliche Heilkunde, 1867, pag. 396 ff.
16) *Meyer,* Deutsche Klinik, 1864, Nr. 8 und 9.
17) *Guttmann,* Ueber Addis. Krankheit. Inaug.-Dissertation. Berlin 1868.
18) *Southey,* Pathological Society of London. Dezember 1871.
19) *Peyne,* Transact. of pathol. Society of London 1871. XXII, pag. 281.
20) *Truckwell,* St. Barthol. Hosp. Rep. VII, pag. 73.
21) *Trübiger,* Archiv der Heilkunde, XV, pag. 422 ff.
22) *Leech,* Addisons disease with peculiar pigmentation. Transact. of the pathol. Society of London XXX, 1879. pag. 178.
23) *Peacock,* Trans. of the pathol. Society, XXVII, 1876. pag. 287.
24) *Jaquet,* Archiv de Physiol. X, 1878. pag. 679.
25) *Burresi,* Morbo del Addison. Lo Sperimentale 1880, Settemb.
26) *Renton,* Notes on a case of Addisons disease. Glasgow, Med. Journ. 1880.
27) *A. Poirier,* Contribut. à l'étude de la maladie d'Addison. Paris 1881.
28) *Coupland,* Case of Addisons disease ec. Med. Times, Jan. 1881.
29) *Blomfield,* British Med. Journ. 1881.
30) *Dale,* Ebenda, pag. 193.
31) *Goodhart,* Transact. of the pathol. Society 1882 XXXIII, pag. 340.
32) *Hebb,* Lancet 1883, Jan.
33) *Pepper*, A case of Add. disease, with autopsie Philadelph med. Times 1884, Marsh.
34) *Harden,* Atrophie of the saprare als with Add. disease. Transact. of the pathol. Society XXXVI.
35) *Burger,* Die Nebennieren und der Morbus Addisonii. 1883. Zwei Fälle.
36) *Nothnagel,* Zur Pathol. des Morb. Addis. Zeitschr. für klin. Medizin, 1885. S. 207.
37) *Jürgens*, Naturforscher-Versammlung Magdeburg. Berlin, Klin. Wochenschrift, 1884, S. 824.
38) *v. Kahlden, Virchow*'s Archiv, letzter Band. Zwei Fälle.
NB. Sämtliche Nummern entstammen *v. Kahlden.*
Vergl. auch *Eulenburg* und *Guttmann* a. a. O. mit 19 Fällen.

ad C.

1) *Aran,* Gaz. des hôp. 1846.
2) *Bell Fletscher,* British Medic. Journal 1857.
3) *Nieszkowski,* Gaz. des hôp. 1867.

ad D.

1) *Lubimoff,* 250 Sektionsbefunde in *Virchow*'s Archiv, Bd. LXI, S. 145—207.
2) *Pio Foà,* 140 Sektionsbefunde, Zentralblatt 1875, Nr. 14, S. 216 und *Schmidt*'s Jahrb. 165, S. 245.
Beide Nummern sind *Merkel*'s Arbeit entnommen, S. 290.

III. Veränderungen des Zentralnervensystems.

Während bisher in Fällen von *Addison*'scher Krankheit, bei welchen auch Gehirn und Rückenmark untersucht wurde, durchaus nichts gefunden wurde, was irgendwie charakteristisch in pathologisch-anatomischer Beziehung gewesen wäre (vergl. *Merkel* S. 302), wird in neuester Zeit von einem italienischen Forscher ein positiver Befund berichtet. Prof. *Tizzoni* in Bologna hat in einer vorläufigen Mitteilung über Versuche an Hunden und Kaninchen berichtet, bei welchen er die Nebennieren entfernte. Er sah darauf im Zentralnervensystem, besonders im Rückenmark teils entzündliche, teils degenerative Veränderungen auftreten. Eine ausführliche Arbeit über diesen Gegenstand steht noch in Aussicht.

Nach den Befunden, welche ich in meinem Falle bei Untersuchung des Rückenmarkes machte, kann ich ein vollkommen sicheres Urteil in dieser Hinsicht nicht abgeben, da meine Präparate nicht vollkommen genügend ausfielen. Immerhin ist hervorzuheben, dass im Rückenmark und zwar vornehmlich in den Hintersträngen sich sowohl degenerative Veränderungen an den Nervenfasern als auch entzündliche Wucherungen des Stützgewebes vorfanden. Es dürfte dieser Befund dazu auffordern, in Zukunft in Fällen von Morbus Addisonii das Zentralnervensystem, namentlich das Rückenmark einer genauen Untersuchung zu unterziehen.